

Liệu pháp chẹn beta trong điều trị bệnh tim mạch

PGS. TS. BS. Hồ Huỳnh Quang Trí
Viện Tim – Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

NỘI DUNG

- Phân loại thuốc chẹn beta
- Thuốc chẹn beta trong điều trị tăng huyết áp
- Thuốc chẹn beta trong điều trị bệnh mạch vành
- Thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim

Chẹn β không phải là một nhóm thuốc đồng nhất

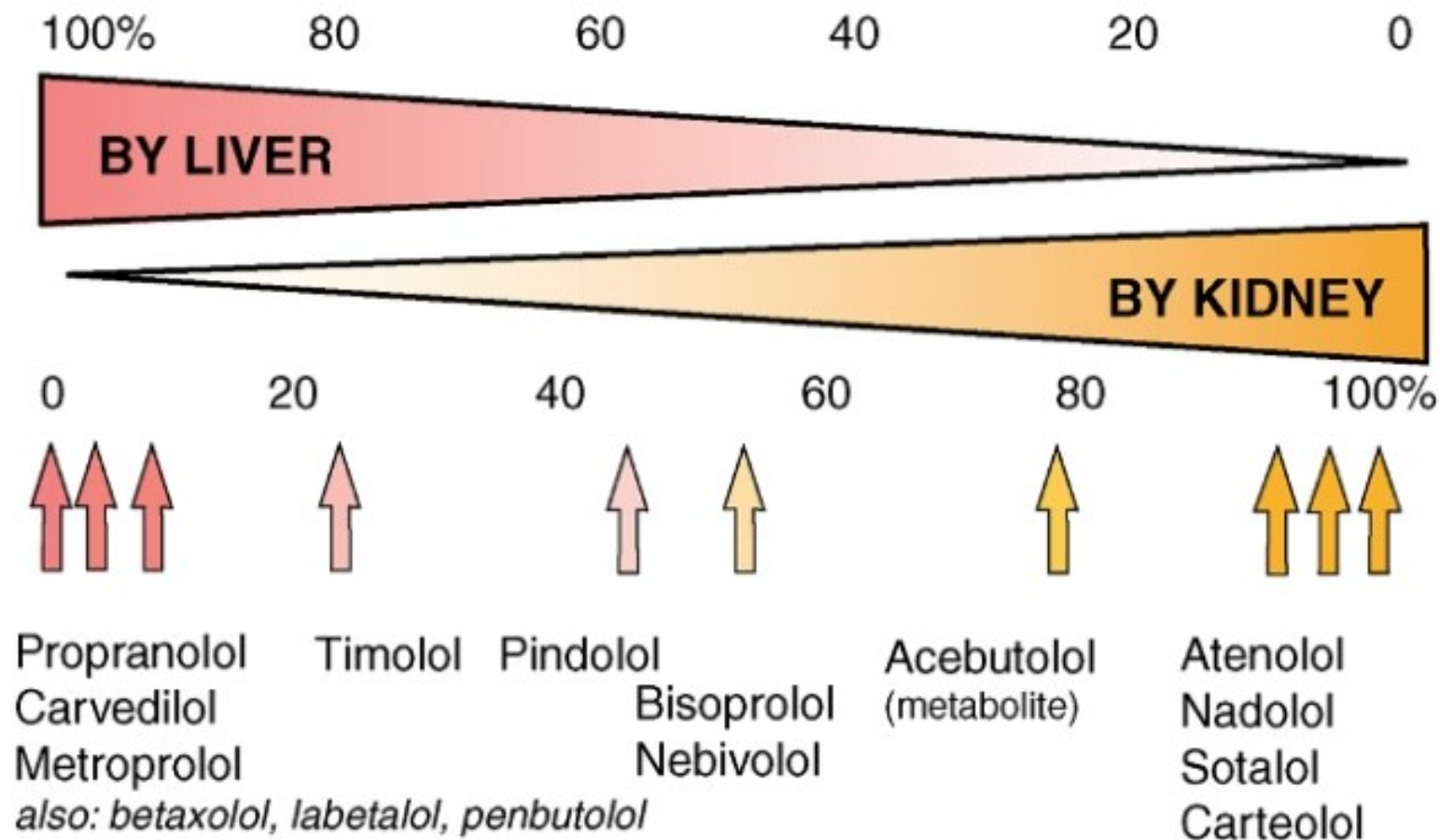
- Dược động học:
 - Khả dụng sinh học
 - Bán thời gian loại thải
 - Đường đào thải
- Hoạt tính giống giao cảm nội tại (intrinsic sympathomimetic activity – ISA)
- Mức độ ức chế chọn lọc các thụ thể β_1
- Tác dụng dẫn mạch ngoại biên.

Dược động học của các thuốc chẹn β

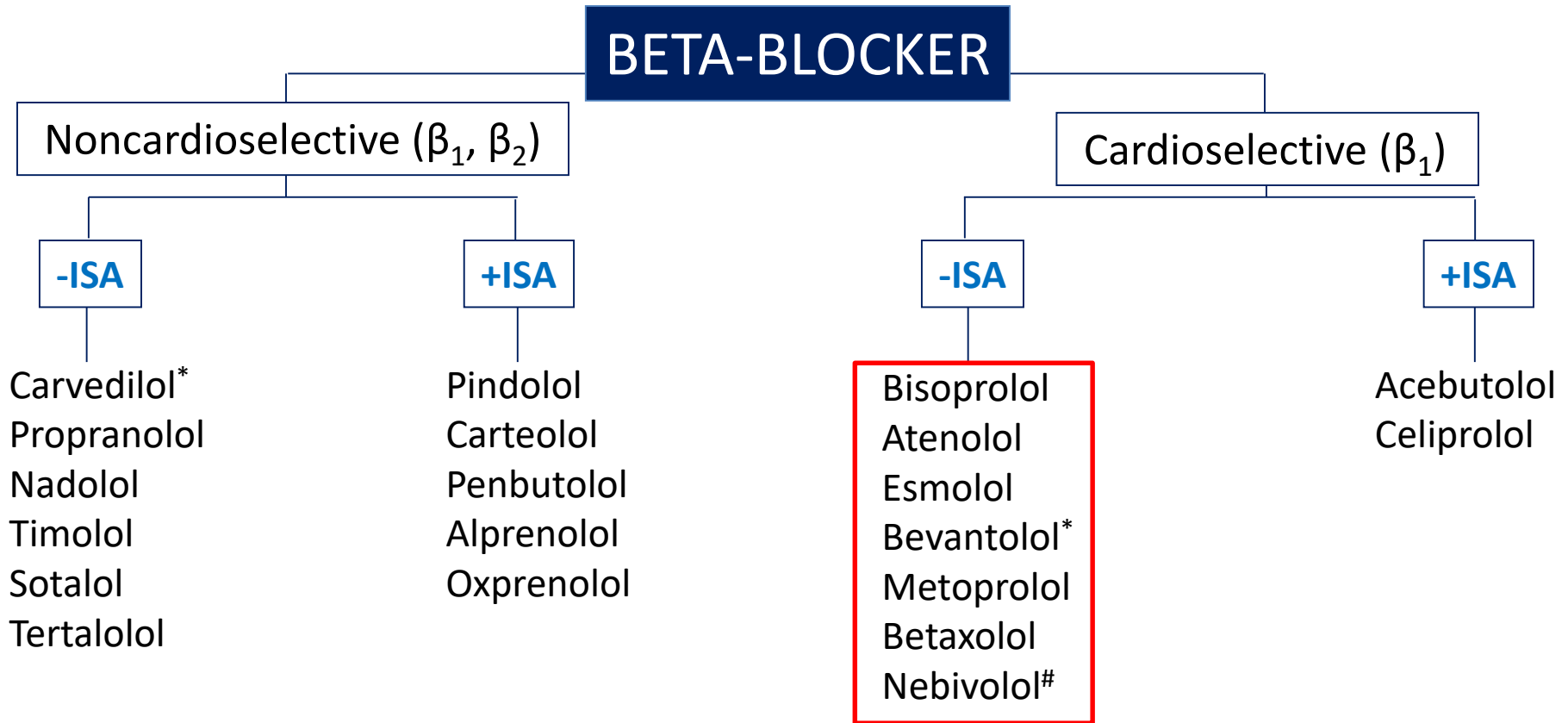
Criteria	Bisoprolol	Atenolol	Metoprolol	Carvedilol	Nebivolol*
Plasma elimination half-life (h)	10–12	6–9	3–4	6–7	8/27
Absorption (%)	> 90	40-60	> 90	85	>95
First-pass effect (%)	< 10	–	25-50	60–75	88/4
Bioavailability (%)	90	50	50-75	25	12/96
Protein binding (%)	35	3	12	98	98
Active metabolites	–	–	–	(+)	+++
Balanced clearance	+	–	–	–	–

ROUTE OF ELIMINATION

Opie 2012



Phân loại chẹn β dựa theo tính chọn lọc β_1 và ISA



ISA: Intrinsic sympathomimetic activity

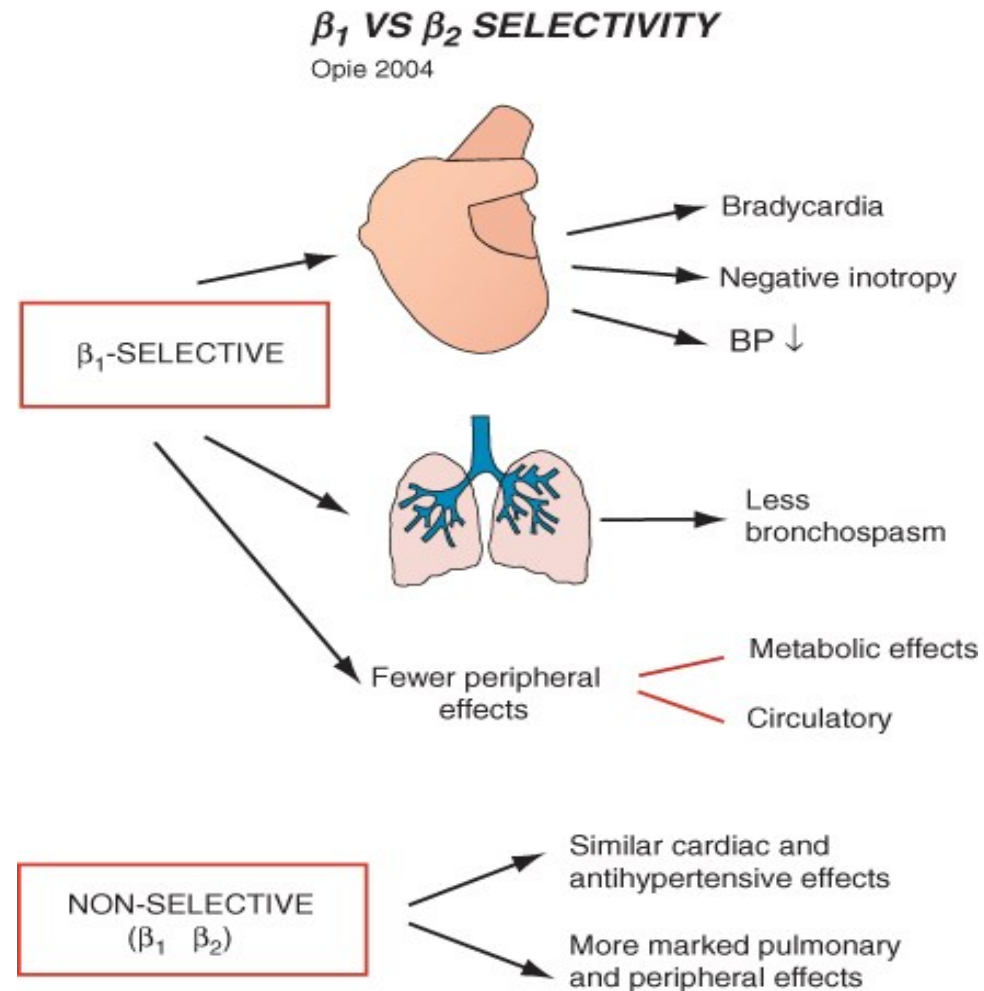
* : mild alpha-blocking activity

#: vasodilator effect

Lợi ích của tính chọn lọc β_1

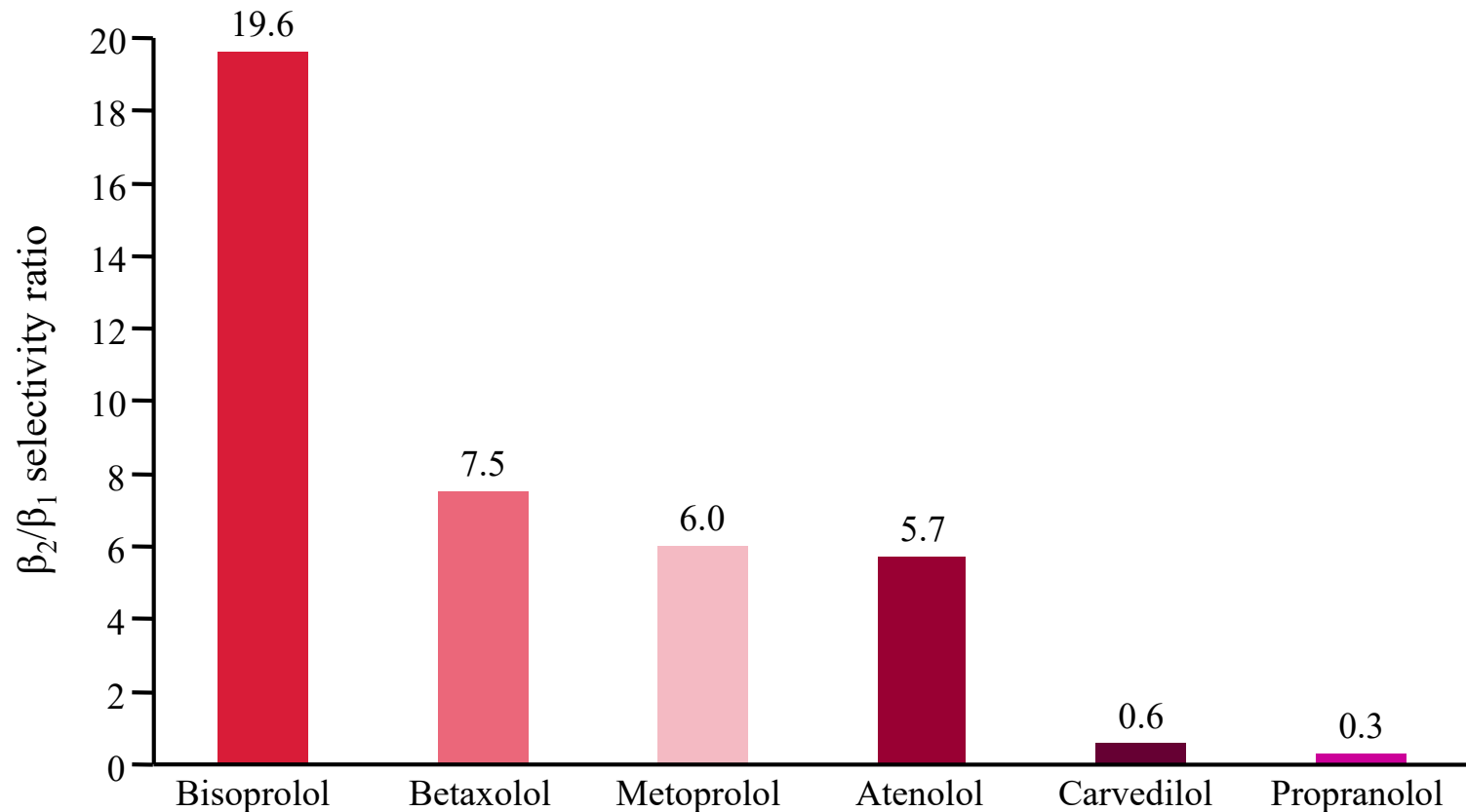
Ít tác dụng ngoại ý hơn:

- Ít co thắt phế quản hơn
- Ít co mạch ngoại vi hơn
- Ít ảnh hưởng chuyển hóa

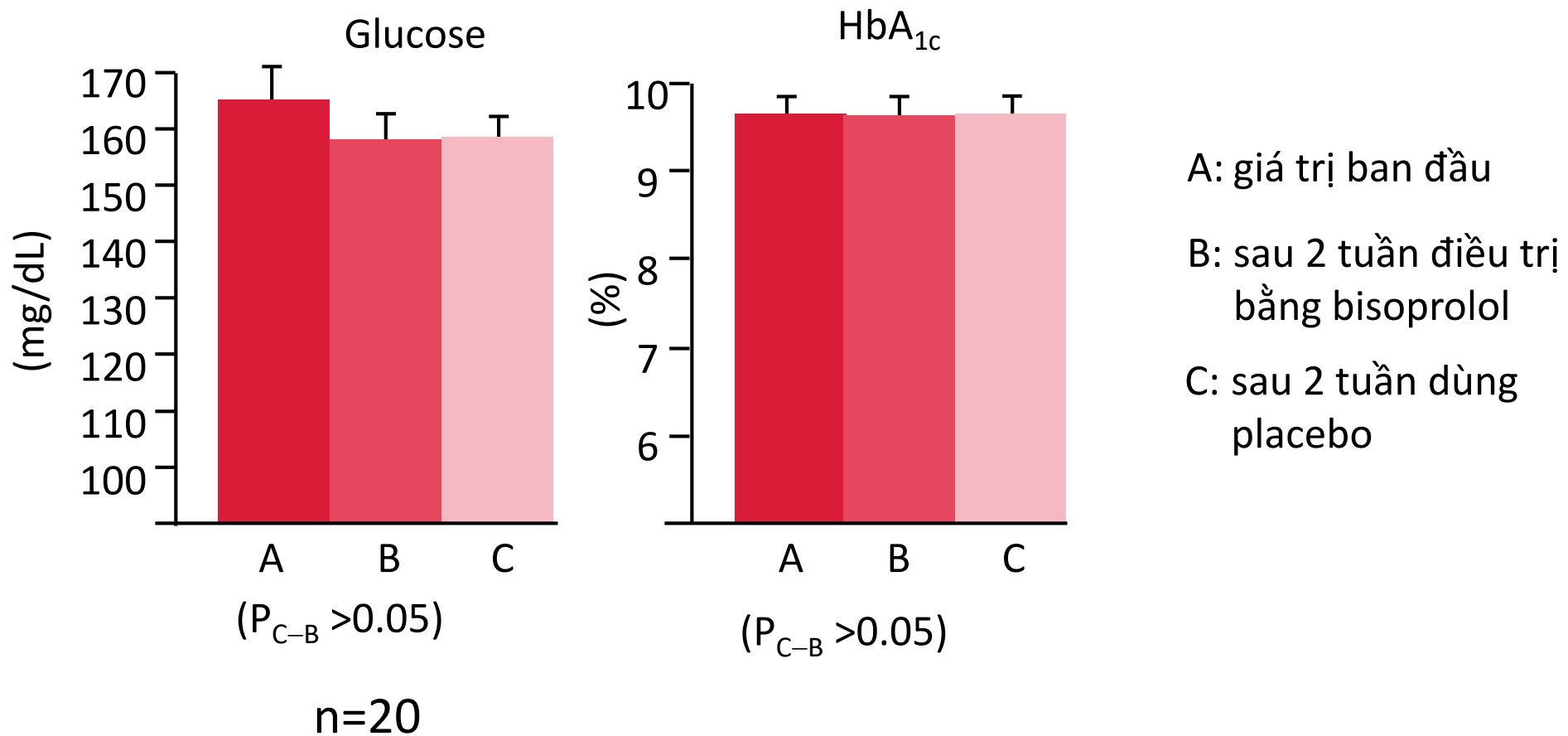


Bisoprolol: Tính chọn lọc β_1 cao nhất

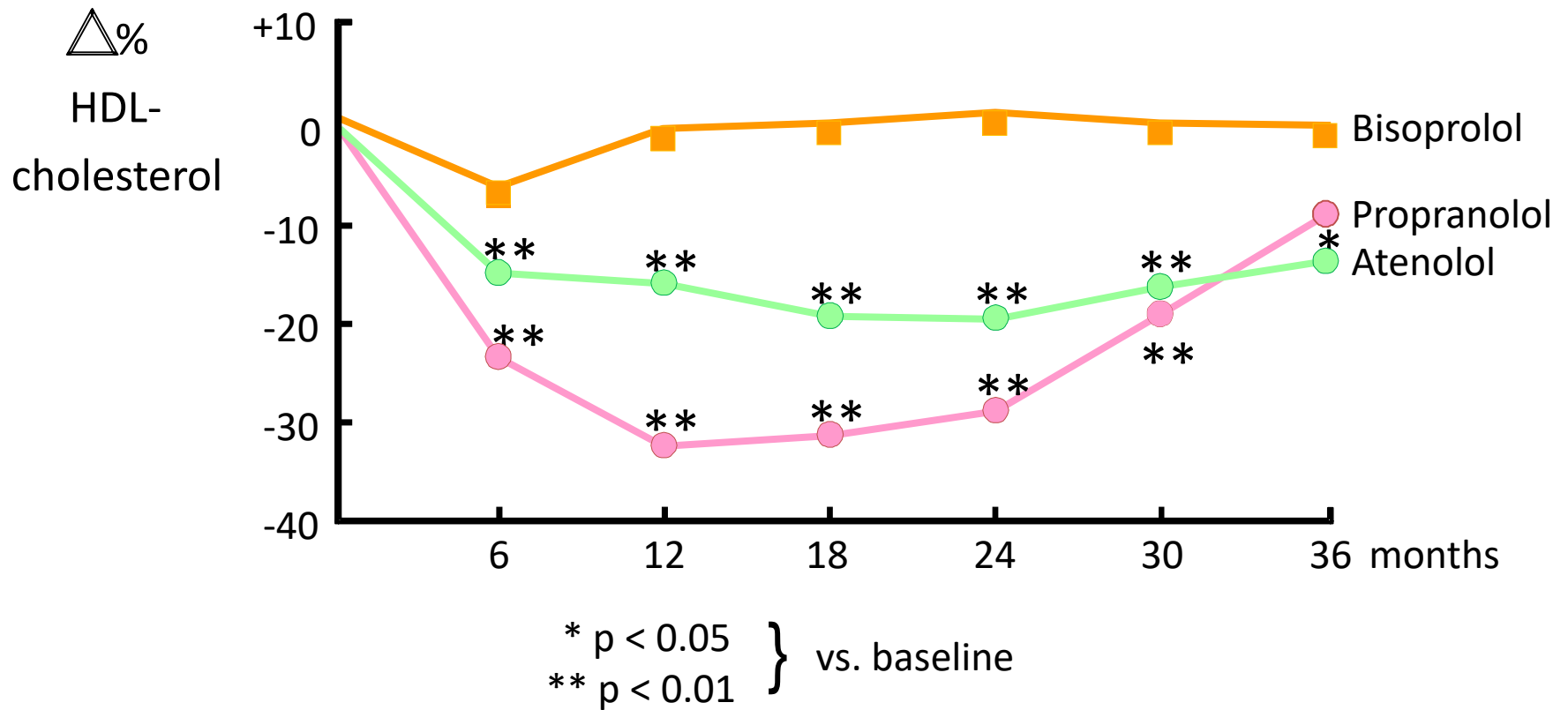
- In an *in vitro* study, bisoprolol had the highest selectivity for β_1 -receptor with a 19-fold higher affinity for β_1 -receptor than β_2 -receptor¹



Tính chọn lọc β_1 và chuyển hóa glucose ở bệnh nhân ĐTĐ t₂ có tăng HA

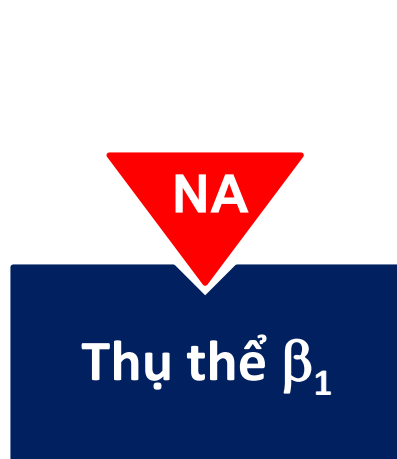


Ảnh hưởng của các thuốc chẹn β trên HDL-C



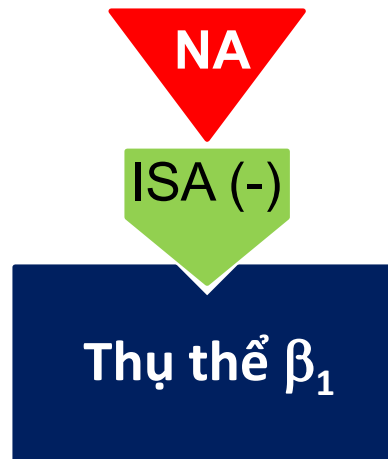
Hoạt tính giống giao cảm nội tại (Intrinsic sympathomimetic activity – ISA)

Không hiện diện
thuốc chẹn beta

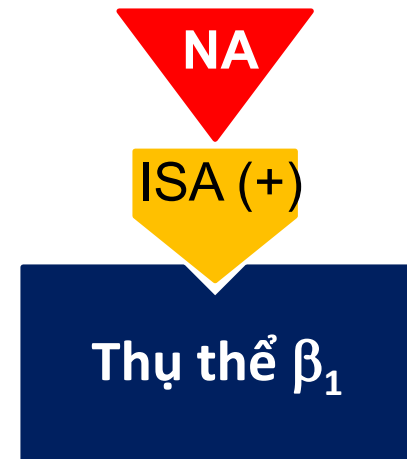


↑ tần số tim
↑ co bóp cơ tim

Hiện diện
thuốc chẹn beta

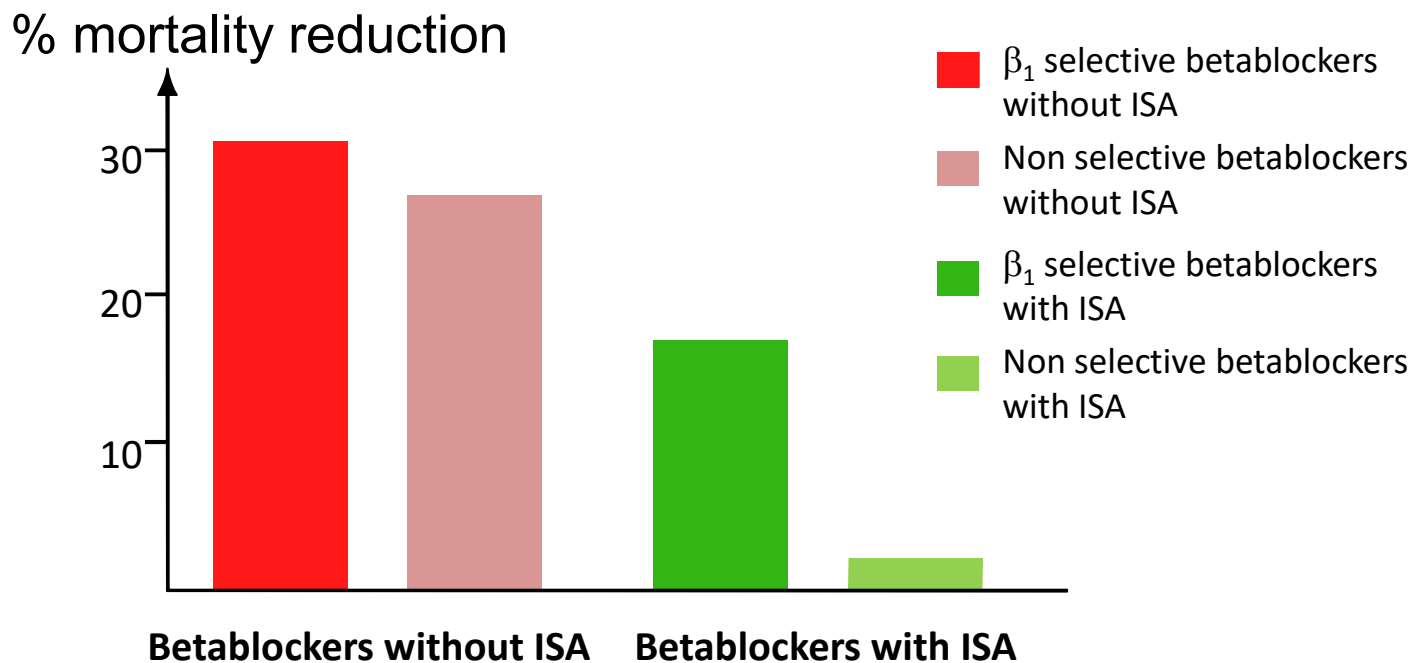


Ức chế (++)
↓↓ tần số tim
↓↓ co bóp cơ tim



Ức chế (+)
↓ tần số tim
↓ co bóp cơ tim

Hiệu quả của các thuốc chẹn bêta trong phòng ngừa thứ phát sau NMCT



NỘI DUNG

- Phân loại thuốc chẹn beta
- Thuốc chẹn beta trong điều trị tăng huyết áp
- Thuốc chẹn beta trong điều trị bệnh mạch vành
- Thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim

Canadian guidelines recommend beta-blockers as an initial antihypertensive therapy¹



Recommendations for individuals with diastolic and/or systolic hypertension

Initial therapy should be monotherapy with:

- a thiazide/thiazide-like diuretic (Grade A)
- **a beta-blocker** (in patients <60 years of age, Grade B)
- an ACE inhibitor (in non-black patients, Grade B)
- a long-acting calcium channel blocker (CCB) (Grade B) or
- an angiotensin receptor blocker (ARB) (Grade B).

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

Chiến lược điều trị bằng thuốc

Khuyến cáo	Class	Level
Tất cả các nhóm thuốc điều trị tăng HA gồm ỨCMC, chẹn thụ thể AT, chẹn beta, chẹn canxi và lợi tiểu (thiazide và giống thiazide như chlorthalidone và indapamide) đều có hiệu quả hạ HA và giảm biến cố tim mạch được chứng minh trong các TNLS, và do vậy đều được chỉ định như là nền tảng của các chiến lược điều trị tăng HA.	I	A
Phối hợp thuốc được khuyến cáo khởi trị cho hầu hết bệnh nhân tăng HA. Các phối hợp thuốc được ưa chuộng gồm một thuốc ức chế hệ RA (ỨCMC hoặc chẹn thụ thể AT) với một thuốc chẹn canxi hoặc lợi tiểu. Những phối hợp khác của 5 nhóm thuốc chính đều có thể được dùng.	I	A
Thuốc chẹn beta được khuyến cáo phối hợp với bất cứ thuốc nào trong số các nhóm thuốc chính khác khi có các chỉ định đặc hiệu như đau thắt ngực, sau NMCT, suy tim hoặc để kiểm soát tần số tim.	I	A

Chống chỉ định với thuốc điều trị tăng huyết áp (ESC/ESH 2018)

Thuốc	Chống chỉ định	
	Tuyệt đối	Tương đối
Lợi tiểu thiazide/giống thiazide (chlorthalidone, indapamide)	<ul style="list-style-type: none">- Gout	<ul style="list-style-type: none">- Hội chứng chuyển hóa- Rối loạn dung nạp glucose- Có thai- Tăng canxi máu- Hạ kali máu
Chẹn beta	<ul style="list-style-type: none">- Hen phế quản- Bloc xoang nhĩ /nhĩ thất độ cao- Nhịp chậm (tần số tim < 60/phút)	<ul style="list-style-type: none">- Hội chứng chuyển hóa- Rối loạn dung nạp glucose- Vận động viên
Chẹn canxi DHP		<ul style="list-style-type: none">- Rối loạn nhịp nhanh- Suy tim (HFrEF, NYHA III hoặc IV)- Phù chân nặng đã có sẵn
Chẹn canxi không DHP (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none">- Bloc xoang nhĩ /nhĩ thất độ cao- LVEF < 40%- Nhịp chậm (tần số tim < 60/phút)	<ul style="list-style-type: none">- Táo bón
Ức chế men chuyển	<ul style="list-style-type: none">- Có thai- Tiền sử phù mạch- K máu > 5,5 mmol/l- Hẹp động mạch thận 2 bên	<ul style="list-style-type: none">- Phụ nữ tuổi sinh đẻ không có biện pháp ngừa thai đáng tin cậy
Chẹn thụ thể angiotensin	<ul style="list-style-type: none">- Có thai- K máu > 5,5 mmol/l- Hẹp động mạch thận 2 bên	<ul style="list-style-type: none">- Phụ nữ tuổi sinh đẻ không có biện pháp ngừa thai đáng tin cậy

Điều trị tăng HA không biến chứng (ESC/ESH 2018)

1 viên

Khởi trị
Phối hợp 2 thuốc

ỨCMC hoặc CTTA + chẹn canxi hoặc lợi tiểu

Xem xét đơn trị ở BN tăng HA độ 1 hoặc rất cao tuổi (≥ 80)

1 viên

Bước 2
Phối hợp 3 thuốc

ỨCMC hoặc CTTA + chẹn canxi + lợi tiểu

2 viên

Bước 3
Phối hợp 3 thuốc + spironolactone hoặc thuốc khác

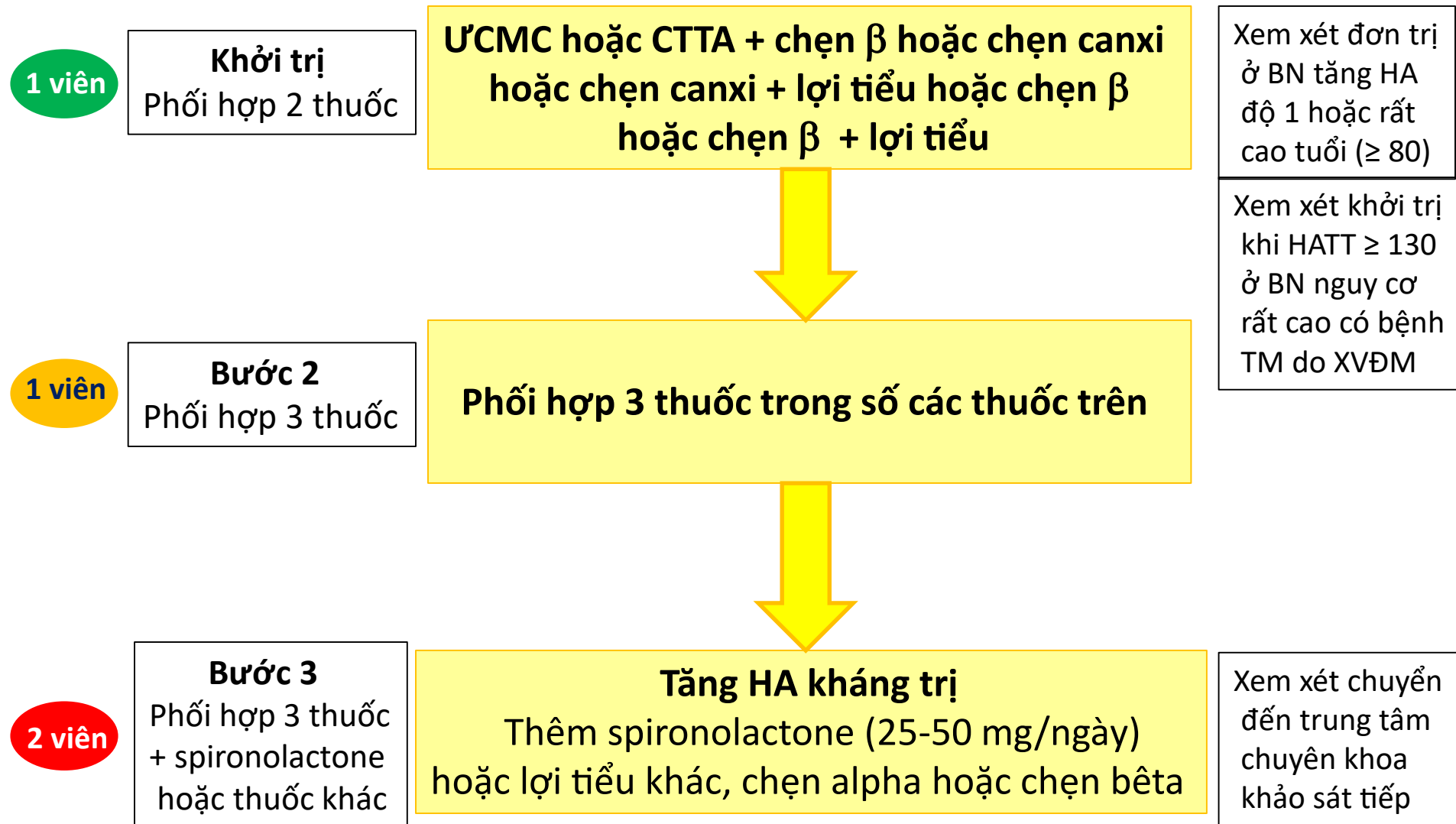
Tăng HA kháng trị
Thêm spironolactone (25-50 mg/ngày) hoặc lợi tiểu khác, chẹn alpha hoặc chẹn beta

Xem xét chuyển đến trung tâm chuyên khoa khảo sát tiếp

Xem xét dùng thuốc chẹn beta ở tất cả các bước điều trị khi có chỉ định đặc hiệu như suy tim, ĐTN, sau NMCT, rung nhĩ hoặc phụ nữ trẻ đang có thai hoặc định có thai

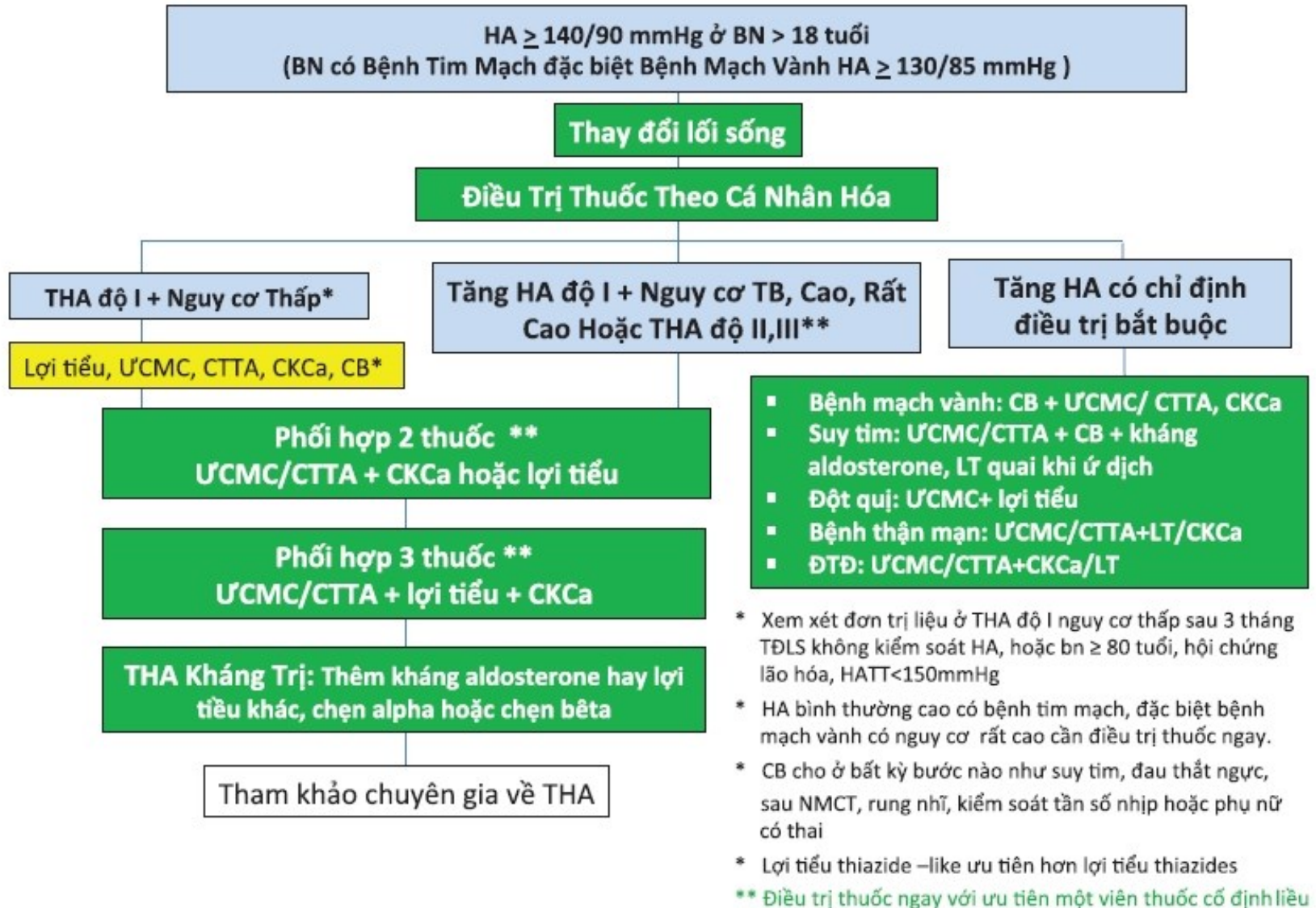
Phác đồ điều trị này cũng thích hợp cho những bệnh nhân có tổn thương cơ quan đích do tăng HA, bệnh mạch máu não, đái tháo đường hoặc bệnh động mạch ngoại vi.

Điều trị tăng HA kèm bệnh mạch vành (ESC/ESH 2018)



Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở người lớn

Hội Tim mạch học VN /Phân Hội Tăng huyết áp VN 2018



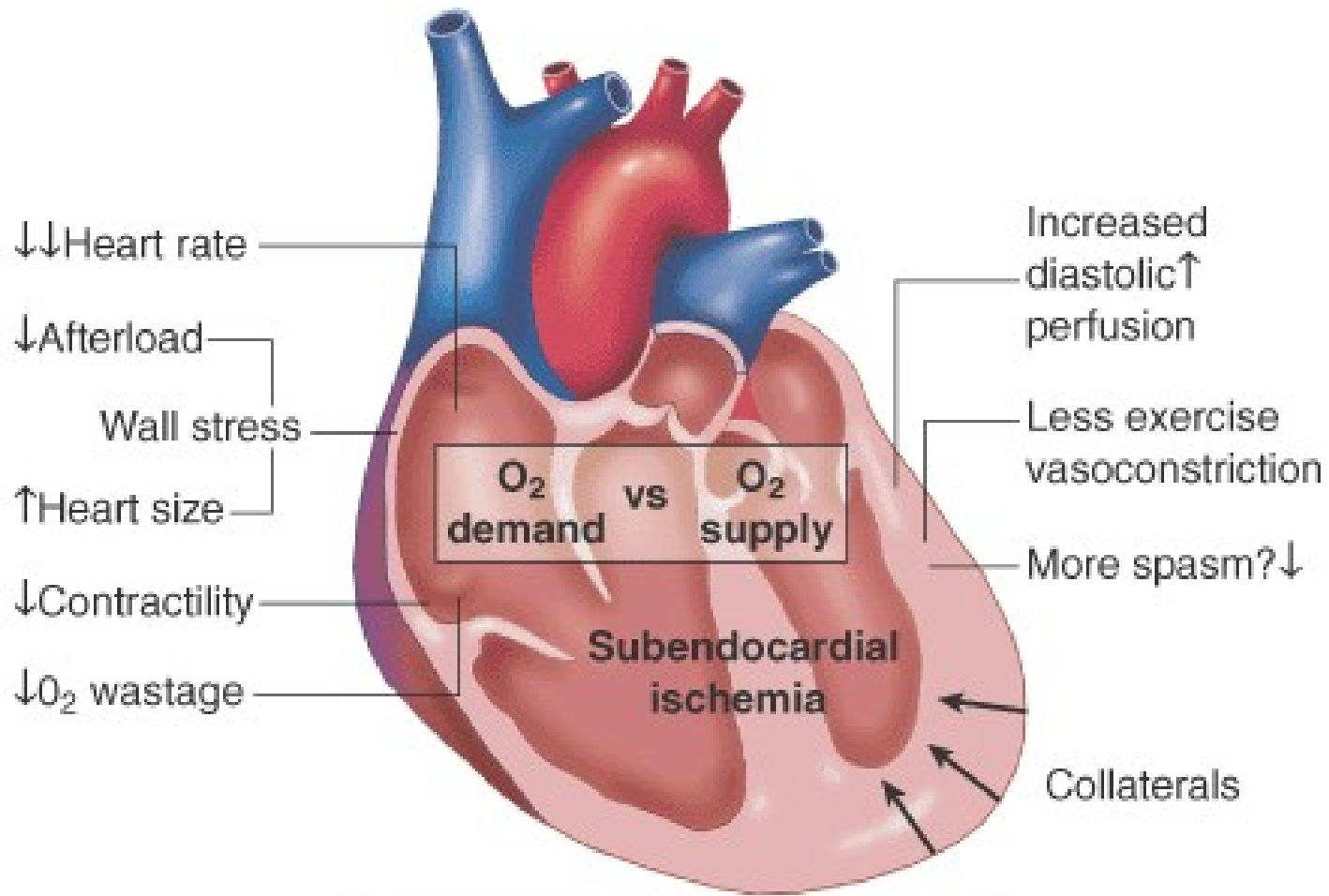
Vị trí của thuốc chẹn β trong điều trị tăng huyết áp

- Tăng huyết áp không biến chứng, không bệnh kèm theo:
ESC/ESH, VNHA: Một trong những lựa chọn hàng đầu (\downarrow TST)
Canada: Một trong những lựa chọn hàng đầu (< 60 tuổi)
- Tăng huyết áp kèm bệnh mạch vành:
ACC/AHA }
ESC/ESH } Một trong những lựa chọn hàng đầu
VNHA/VSH }
- Tăng huyết áp kèm suy tim:
ACC/AHA }
ESC/ESH } Một trong những lựa chọn hàng đầu
VNHA/VSH } (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate)
- Tăng huyết áp kèm bệnh động mạch chủ ngược:
ACC/AHA: Lựa chọn hàng đầu

NỘI DUNG

- Phân loại thuốc chẹn beta
- Thuốc chẹn beta trong điều trị tăng huyết áp
- Thuốc chẹn beta trong điều trị bệnh mạch vành
- Thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim

Beta Blockade Effects on Ischemic Heart



DEMAND ↓↓↓

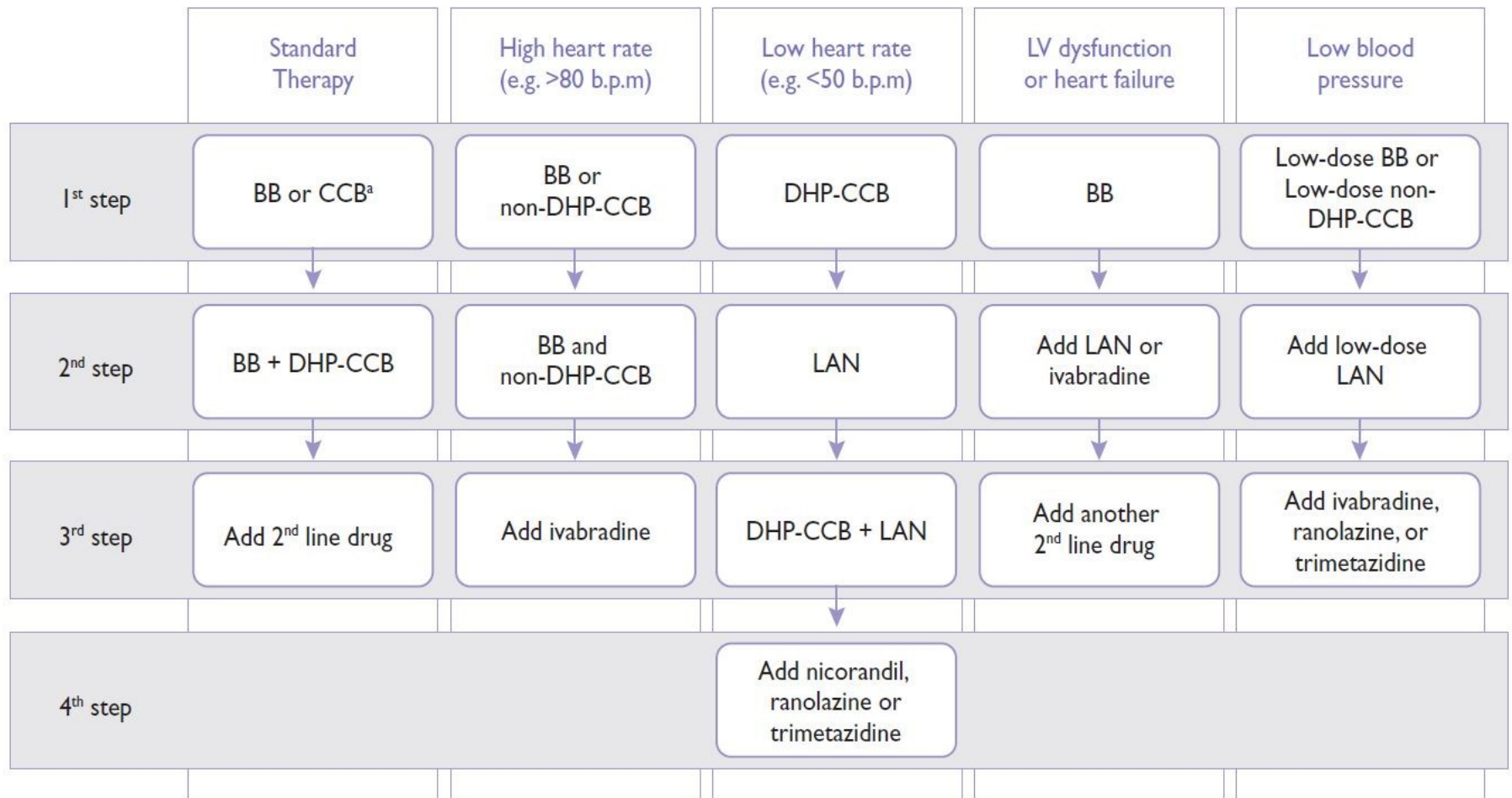
SUPPLY ↓↑

O₂ deficit ↓↓
anaerobic metabolism

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Anti-ischaemic drug therapy



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Recommendations for event prevention II

Lipid-lowering drugs	Class ^a	Level ^b
Statins are recommended in all patients with CCS. ^{c 341,342}	I	A
If a patient's goal ^c is not achieved with the maximum tolerated dose of statin, combination with ezetimibe is recommended. ^{317,320}	I	B
For patients at very high risk who do not achieve their goal ^c on a maximum tolerated dose of statin and ezetimibe, combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{320,323}	I	A

- Thuốc chẹn beta được khuyến cáo cho bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái hoặc suy tim tâm thu (class I, A).
- Ở bệnh nhân có tiền sử NMCT ST chênh lên, xem xét dùng một thuốc chẹn beta uống dài hạn (class IIa, B).

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin-receptor blocker; CCS = chronic coronary syndrome; HF = heart failure; LV = left ventricular; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin-kexin type 9; STEMI = ST-elevation myocardial infarction.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThe treatment goals are shown in the European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Guidelines for the management of dyslipidaemias.³¹⁵

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction

Thuốc chẹn beta



Thuốc chẹn β uống nên được bắt đầu trong 24 giờ đầu cho những bệnh nhân không có tình trạng nào sau đây: dấu hiệu suy tim, bằng chứng của tình trạng giảm cung lượng tim, nguy cơ choáng tim cao*, hoặc các chống chỉ định khác với chẹn β uống (PR > 0.24 sec, bloc nhĩ-thất độ II/III, hen phế quản, tăng phản ứng tính đường thở).



Thuốc chẹn β nên được tiếp tục trong và sau thời gian nằm viện cho tất cả bệnh nhân NMCT cấp với ST \uparrow không có chống chỉ định với thuốc.

* Các yếu tố nguy cơ của choáng tim (càng nhiều yếu tố, nguy cơ choáng tim càng cao): tuổi > 70, HA tâm thu < 120 mm Hg, nhịp xoang > 110/phút hoặc nhịp chậm < 60/phút.

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction

Thuốc chẹn beta



Những bệnh nhân có những chống chỉ định ban đầu với thuốc chẹn β uống trong 24 giờ đầu cần được đánh giá lại sau đó để xem xét khả năng dùng thuốc β .



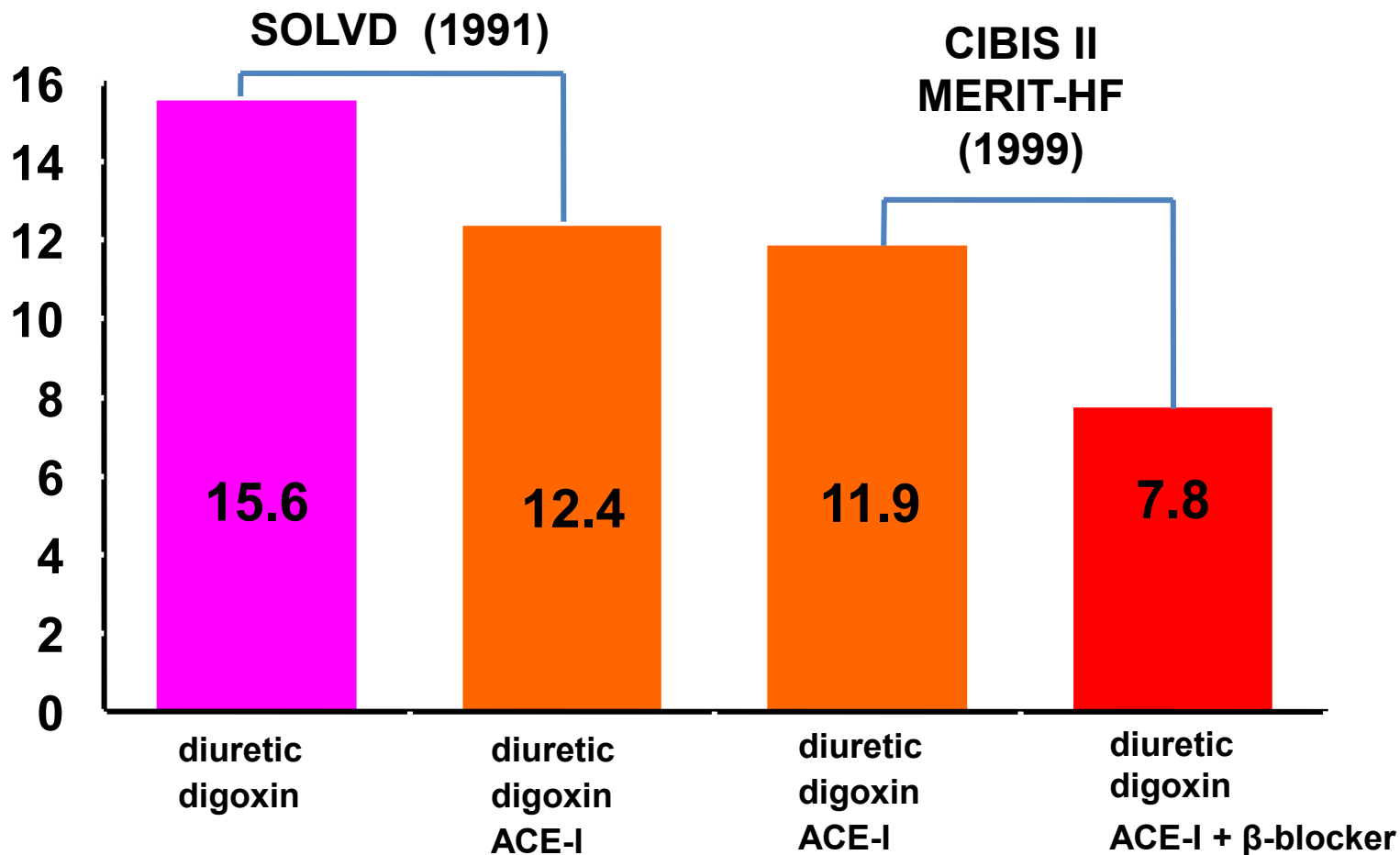
Ở bệnh nhân đã từng bị NMCT có RLCN tâm thu thất trái ($EF \leq 40\%$), nên dùng dài hạn các thuốc chẹn β đã được chứng minh giảm tử vong (carvedilol, bisoprolol, metoprolol succinate) trừ khi có chống chỉ định.

NỘI DUNG

- Phân loại thuốc chẹn beta
- Thuốc chẹn beta trong điều trị tăng huyết áp
- Thuốc chẹn beta trong điều trị bệnh mạch vành
- Thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim

Giảm tử vong bởi thuốc U'CMC và thuốc chặn β trong các TNLS điều trị suy tim tâm thu mạn

% tử vong sau 1 năm



Khuyến cáo chung về thuốc chẹn β trong suy tim

Trừ khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp thuốc, một thuốc chẹn β (bisoprolol, metoprolol succinate, carvedilol, nebivolol) được khuyến cáo dùng cho tất cả bệnh nhân suy tim tâm thu mạn, ổn định, có triệu chứng nhằm giảm nguy cơ tử vong và nhập viện vì suy tim.

Bệnh nhân nào cần được điều trị bằng thuốc chẹn β ?

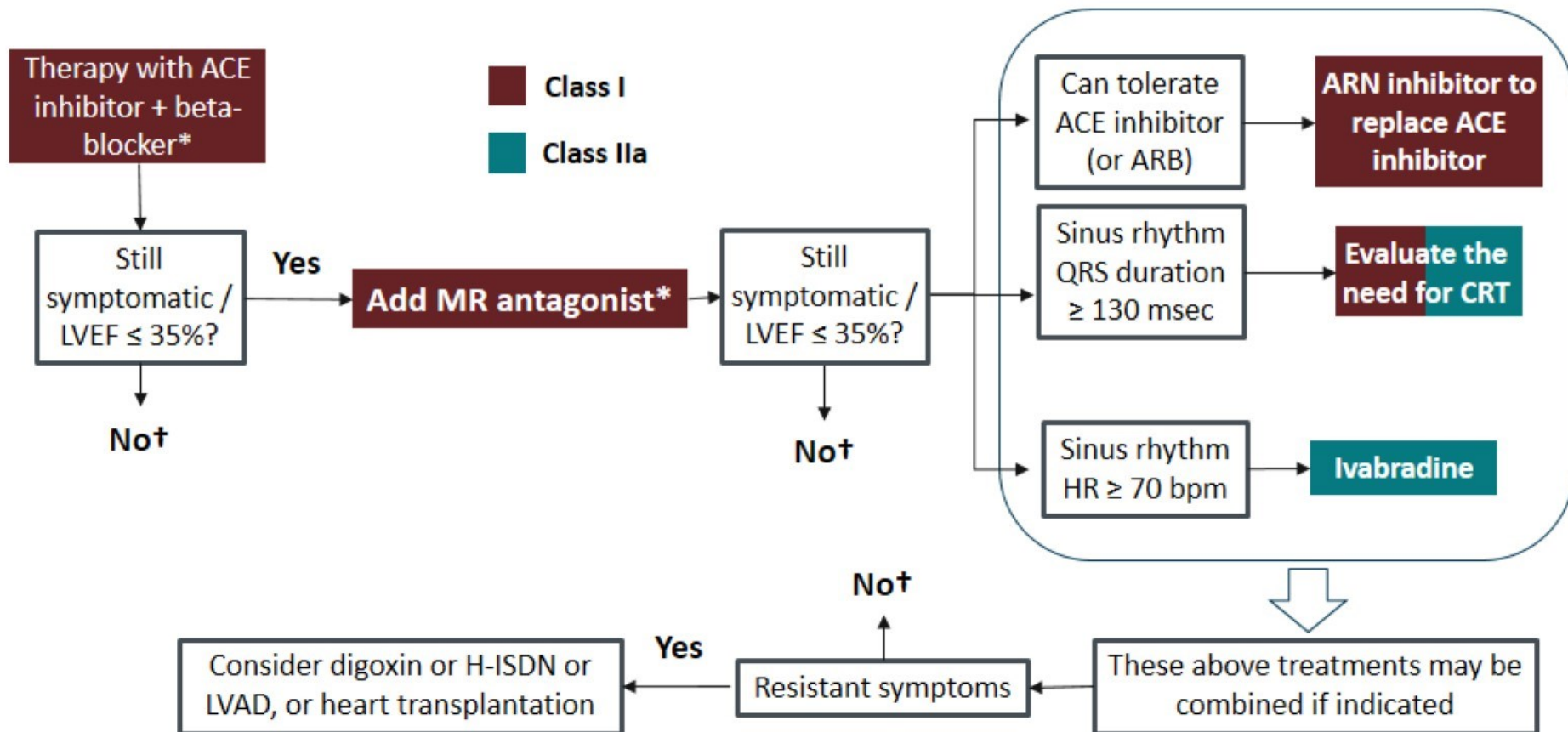
- $PSTM \leq 40\%$.
- Triệu chứng suy tim từ nhẹ đến nặng (NYHA II-IV) (Bệnh nhân RLCN thất trái không triệu chứng sau NMCT cũng có chỉ định dùng thuốc chẹn β).
- Đang dùng liều tối ưu một thuốc ỨCMC/chẹn thụ thể angiotensin (và thuốc kháng aldosterone nếu có chỉ định).
- Tình trạng lâm sàng ổn định (không phải tăng liều lợi tiểu hoặc nhập viện vì suy tim tăng nặng gần đây).

Các chống chỉ định

- Hen phế quản (Bệnh phổi mạn tắc nghẽn không phải là chống chỉ định).
- Bloc nhĩ-thất độ II hoặc III, hội chứng nút xoang bệnh (nếu không có máy tạo nhịp), nhịp xoang chậm có triệu chứng.

ESC Guidelines for HF: Patient With HFrEF

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion
 If LVEF \leq 35% despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



*Up-titrate to maximum tolerated evidence-based doses; †No further action required, Consider reduction diuretic dose.
 Ponikowski P, et al. *Eur Heart J.* 2016;18:891-975.

Dùng thuốc chẹn β trong suy tim như thế nào?

Bắt đầu bằng liều thấp (START LOW):

- Liều đầu: bisoprolol 1,25 mg/ngày, metoprolol CR/XL 12,5 mg/ngày, carvedilol 3,125 mg x 2/ngày, nebivolol 1,25 mg/ngày.

Điều chỉnh tăng liều chậm (GO SLOW):

- Hẹn bệnh nhân tái khám mỗi 2-4 tuần để điều chỉnh liều. Không tăng liều nếu có dấu hiệu suy tim tăng nặng, hạ HA có triệu chứng (choáng váng) hoặc mạch quá chậm (< 50/phút).
- Nếu không có các vấn đề trên, tăng gấp đôi liều thuốc mỗi lần tái khám cho đến khi đạt liều đích (bisoprolol 10 mg/ngày, metoprolol CR/XL 200 mg/ngày, carvedilol 25-50 mg x 2/ngày, nebivolol 10 mg/ngày) hoặc liều tối đa bệnh nhân dung nạp được.



Câu hỏi?

Chăm sóc người bệnh mang van tim nhân tạo

PGS. TS. BS. Hồ Huỳnh Quang Trí
Viện Tim – Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Prosthetic Heart Valves



Biologic

- Lasts 8-10 years
- No anticoagulation
- No Click



Mechanical

- Lasts > 20 years
- Lifelong anticoagulation
- Click



Ball and cage



Tilting disc



Bileaflet

Các vấn đề trong chăm sóc người bệnh mang van tim nhân tạo

- Điều trị chống đông
- Điều trị suy tim/rối loạn chức năng thất trái
- Điều trị rối loạn nhịp (rung nhĩ)
- Xử trí tràn dịch màng tim chèn ép (1-2 tháng đầu sau phẫu thuật thay van tim)

Điều trị chống đông sau thay van tim nhân tạo

1) 3-6 tháng đầu sau mổ: KVK uống (INR = 2,5-3,5 đối với van cơ học và 2-3 đối với van sinh học)

2) Sau 3-6 tháng đầu:

- Van sinh học: Aspirin 75-100 mg/ngày (KVK nếu ≥ 1 YTNC)
- Van ĐMC cơ học, không YTNC: KVK suốt đời (INR = 2-3)
- Van ĐMC cơ học và ≥ 1 YTNC: KVK suốt đời (INR = 2,5-3,5)
- Van 2 lá cơ học: KVK suốt đời (INR = 2,5-3,5)

YTNC: rung nhĩ, t/s huyết khối thuyên tắc mạch, tình trạng tăng đông, EF <30%

Xử trí khi cần phẫu thuật/thủ thuật xâm nhập ngoài tim cho bệnh nhân mang van tim nhân tạo đang uống KVK

1) Phẫu thuật khẩn: truyền huyết tương tươi rã đông để điều chỉnh đông máu.

2) Phẫu thuật chương trình:

- Phác đồ thông thường: ngưng thuốc KVK 72 giờ trước mổ. Khi INR giảm $\leq 1,5$ có thể mổ an toàn.
- Bệnh nhân nguy cơ cao: cho bệnh nhân nhập viện, ngưng thuốc KVK 3 ngày trước mổ, bắt đầu heparin truyền TM khi INR hạ xuống < 2 và ngưng heparin 6 giờ trước mổ.

Nguy cơ cao:

Huyết khối thuyên tắc mạch mới (trong vòng 1 năm trước)
hoặc Van nhân tạo kiểu cũ

hoặc Bệnh nhân có nhiều YTNC (rung nhĩ, t/sử thuyên tắc mạch,
tình trạng tăng đông, EF $< 30\%$)

Xử trí khi cần phẫu thuật/thủ thuật xâm nhập ngoài tim cho bệnh nhân mang van tim nhân tạo đang uống KVK

- Sau mổ cho bệnh nhân uống KVK lại sớm nếu không có chảy máu hậu phẫu, có thể ngay ngày hôm sau. Đối với bệnh nhân nguy cơ cao bắt đầu heparin TTM trong vòng 24 giờ sau mổ và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân có thể uống được thuốc KVK và $INR > 2$.
- Phẫu thuật, thủ thuật có nguy cơ chảy máu thấp (mổ ngoài da, mổ đục thủy tinh thể hoặc glaucoma, đánh bóng răng, trám răng): không cần ngưng KVK trước.
- Nhổ răng: giảm liều KVK để đạt $INR = 2 - 2,5$. Ngay sau đó tiếp tục thuốc KVK với liều như cũ. Nếu phải nhổ nhiều răng hoặc nhổ răng khó có thể ngưng KVK 2 ngày trước và bắt đầu KVK lại ngay buổi chiều ngày nhổ răng với liều như cũ.

Lịch trình khám bệnh nhân mang van tim nhân tạo

- Bệnh nhân mang van tim cơ học: lý tưởng là tái khám thường qui mỗi tháng để điều chỉnh chống đông.
- Bệnh nhân mang van tim sinh học: tái khám mỗi 2-3 tháng.
- Nếu INR dao động nhiều hoặc bệnh nhân có suy tim hay nghi ngờ rối loạn hoạt động van nhân tạo: tái khám thường xuyên hơn tùy theo tình trạng bệnh nhân (cho nhập viện nếu cần).

Lịch trình khám bệnh nhân mang van tim nhân tạo

- Siêu âm tim: thường qui mỗi năm 1 lần.
- Các thông số cần khảo sát bằng siêu âm tim: kích thước và chức năng thất trái, kích thước nhĩ trái, kích thước thất phải và nhĩ phải, TAPSE, độ chênh áp qua van nhân tạo, hở van nhân tạo (trong van hay cạnh van), hẹp/hở các van nguyên gốc, áp lực ĐMP tâm thu.

Bình thường: Chênh áp TB qua van 2 lá cơ học < 6 mmHg

Chênh áp TB qua van ĐMC cơ học < 20 mmHg

- Nếu nghi ngờ rối loạn hoạt động van nhân tạo (do huyết khối, pannus, thoái hóa van) hoặc VNTMNK (tìm sùi) → siêu âm tim qua thực quản.

Rối loạn hoạt động van cơ học do huyết khối

- Tần suất # 0,5/100 bệnh nhân-năm.
- Yếu tố nguy cơ: Điều trị chống đông không đạt.
- Lâm sàng:
 - Suy tim tăng nặng từ từ hoặc phù phổi cấp, sốc
 - Có thể có thuyên tắc mạch ngoại vi
 - Nghe tim: Mất tiếng click; ATTT do hở van.
- Chẩn đoán: Siêu âm tim qua thành ngực và qua thực quản (nếu tình trạng BN cho phép); Soi van dưới máy DSA.
- Xử trí: Chuyển khẩn đến một trung tâm phẫu thuật tim.



Câu hỏi?